



Wrocław University of Technology

Wrocław 18.10.2016

Dr hab. Rafał Latajka, Prof. PWr.
Zakład Technologii Organicznej i Farmaceutycznej
Wydział Chemiczny
Politechnika Wrocławska
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław
rafal.latajka@pwr.edu.pl

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Klaudii Margas-Musielak pt.

„Synteza i właściwości oksiranowych pochodnych estrów kwasów fosfonowych”

Związki fosfonowe od lat znane są jako układy o dużym znaczeniu biologicznym, a fakt, że grupa fosfonowa stanowi tetraedryczny analog stanu przejściowego, jest wykorzystywany w projektowaniu efektywnych inhibitorów różnej klasy enzymów. Synteza i badanie właściwości związków fosfonowych, a w szczególności układów tego typu modyfikowanych wprowadzaniem heteroatomów są zatem wciąż atrakcyjnym wyzwaniem naukowym. Właśnie w ten nurt badań wpisuje się recenzowana rozprawa doktorska, poświęcona syntezie oksiranowych pochodnych estrów kwasów fosfonowych. Praca doktorska została wykonana w Zakładzie Syntezy i Struktury Związków Organicznych, pod kierunkiem prof. dr hab. Henryka Koroniaka na Wydziale Chemii Uniwersytetu im Adama Mickiewicza w Poznaniu. Promotorem pomocniczym pracy jest dr Magdalena Rapp.

Rozprawa doktorska jest napisana w języku polskim, liczy 251 stron i została podzielona na siedem rozdziałów. Układ pracy jest typowy dla rozpraw o charakterze eksperymentalnym. W bibliografii umieszczono 145 odnośników literaturowych. Ponadto integralną częścią rozprawy stanowią: wykaz stosowanych w pracy skrótów, atlas widm oraz umieszczony na końcu dzieła

abstrakt w języku angielskim. Całość pracy jest przejrzysta i uporządkowana, co znacznie ułatwia jej lekturę. Dorobek naukowy Doktorantki to jedna opublikowana w Journal of Fluorine Chemistry publikacja (rok 2015) oraz 12 wystąpień konferencyjnych – niestety w pracy nie sprecyzowano ile z nich to postery, a ile miało charakter ustny.

Celem recenzowanej pracy była synteza estrów kwasów fosfonowych zawierających pierścień oksiranowy, które równocześnie zawierać miały atom fluoru oraz grupę fosfodiastrową w różnych miejscach cząsteczki. Doktorantka postawiła sobie również ambitne zadanie zbadania mechanizmu części przeprowadzonych przez siebie reakcji oraz wykonania szeregu badań strukturalnych otrzymanych produktów.

Pierwszym rozdziałem rozprawy doktorskiej jest liczący aż 58 stron wstęp. Zgodnie z przyjętym standardem, Autorka przedstawia aktualny stan wiedzy w obszarze bezpośrednio związanym z tematyką pracy czyli opisuje biologicznie aktywne związki fosfonowe, metody syntezy oksiranów, fluorowane oksiranofosfoniany oraz możliwości ich zastosowania. Rozdział ten jest napisany bardzo starannie, cytowane pozycje literaturowe dobrane zostały właściwie, a przekazywane treści mają klarowny charakter. Bez wątplenia Autorka doskonale orientuje się w poruszanych zagadnieniach.

W liczącym 58 stron rozdziale **Dyskusja wyników**, będącym w moim odczuciu główną i najważniejszą częścią pracy, Doktorantka przedstawia i komentuje uzyskane rezultaty syntez i badań strukturalnych. Rozdział ten podzielony jest na trzy podrozdziały dotyczące odpowiednio: syntezy oksiranów, regioselektywnego otwierania pierścienia oksiranowego oraz syntezy analogu fosfokarnityny oraz PGABOB-u. Autorka z dużą starannością opisuje przeprowadzone eksperymenty i co ważne bardzo wnikliwie analizuje wyniki uzyskane różnymi technikami spektroskopii NMR (zarówno jedno jak i dwuwymiarowymi). Na podkreślenie zasługuje nienaganna nomenklatura stosowana w tej części pracy – w części dotyczącej analiz za pomocą spektroskopii NMR nie doszukałem się żadnych określeń żargonowych, a to duża rzadkość.

Kolejnym rozdziałem w recenzowanej rozprawie jest **Część eksperymentalna** – zgodnie z obowiązującymi standardami Doktorantka przedstawia szczegóły dotyczące stosowanych odczynników, pracy syntezowej oraz charakterystyki spektroskopowej uzyskanych produktów. Ważnym uzupełnieniem tego rozdziału jest **Atlas widm** umieszczony na końcu rozprawy. Zameiszczone w nim widma NMR nie tylko ułatwiają lekturę pracy ale również w pełni dokumentują wysiłek włożony w realizację recenzowanego doktoratu i pokazują jak rzetelnie Autorka podchodzi do swoich badań.

W rozdziale **Podsumowanie i wnioski** Doktorantka w zwięzły i syntetyczny sposób opisuje uzyskane rezultaty – znakomita większość zadań postawionych w celu pracy została zrealizowana. Jedynie przeprowadzone dotychczas próby syntezy analogu fosfokarnityny i P-GABOB-u nie dały zadawalających rezultatów i jak się domyślam będą jeszcze kontynuowane. W tej części rozprawy Autorka zamieszcza też swój dorobek naukowy – w odczuciu Recenzenta lepiej byłoby gdyby stanowił on wydzielony rozdział w pracy.

Podsumowując swoją opinię o pracy chciałbym wyraźnie stwierdzić, że wysoko oceniam poziom naukowy rozprawy doktorskiej, w której jest dużo oryginalnych wyników, a sama praca została napisana ładnym językiem i zredagowana bardzo starannie. Doktorantka nie ustrzegła się kilku drobnych niedociągnięć językowych i typograficznych jak również określeń żargonowych. Oczywistym jest jednak, że takie mankamenty są nieuniknione i nie mają one żadnego wpływu na stronę merytoryczną pracy. Jedyna poważniejsza wątpliwość jaka zrodziła się po lekturze rozprawy to fakt, że praca jest nieco oderwana od kontekstu biologicznego. Synteza nowej grupy układów o potencjalnych właściwościach biologicznych, poznanie struktury związków i mechanizmów reakcji są ważne same w sobie. Warto byłoby jednak tego typu badania „zamocować” jakoś w kontekście aktywności biologicznej. Zabrakło mi tu chociażby próby przebadania aktywności biologicznej dla tej nowej grupy związków. Z całą pewnością praca byłaby jeszcze ciekawsza gdyby została uzupełniona w dwa wątki badawcze:

- projektowanie oksiranowych pochodnych estrów kwasów fosfonowych o określonej aktywności biologicznej (np inhibitory danej klasy enzymów) w oparciu o metody modelowania molekularnego,

- badanie oddziaływan uzyskanej w wyniku syntezy grupy związków z danymi enzymami za pomocą metod eksperymentalnych.

W moim odczuciu tak zrealizowany projekt byłby jeszcze bardziej kompletny i interesujący.

Przechodząc do końcowej oceny recenzowanej rozprawy doktorskiej stwierdzam, że stanowi ona wartościowy wkład do badań nad syntezą nowych oksiranowych pochodnych estrów kwasów fosfonowych. Uzyskane wyniki są bardzo interesujące i znacznie poszerzają naszą wiedzę na temat tych zagadnień.

Oceniając wysoko poziom badań naukowych przedstawionych w rozprawie doktorskiej w konkluzji wyraźnie stwierdzam, że przedstawiona przez Doktorantkę rozprawa spełnia wszystkie warunki stawiane rozprawom doktorskim określone w ustawie o stopniach i tytułach naukowych z dnia 14 marca 2003 r. wraz z późniejszymi zmianami (Dz. U. z 2014r poz. 1852). W związku z

tym wnoszę o dopuszczenie mgr Klaudii Margas-Musielak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Uwzględniając również ogromny nakład pracy Doktorantki i wynikający z niego poziom rozprawy doktorskiej, wnioskuję do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu im Adama Mickiewicza o wyróżnienie dla niniejszego doktoratu.



dr hab. Rafał Latajka, Prof. Pwr.